대한간학회지 제 7 권 제 4 호 2001 ; 449 - 458

한국인에서 간세포암종 발생의 위험요인 및 개인별 간세포암종 발생 예측모형

연세대학교 의과대학 내과학교실, 의학통계학과*

정재연 ·한광협 ·김동기* ·안상훈 ·송기준*
백용한 ·최창환 ·이현웅 ·박영수 ·전재윤 ·문영명

Abstract

Establishment of Individual Prediction Model According to Risk Factors for Development of Hepatocellular Carcinoma in Korea:
Establishment of Individual Prediction Model for Hepatocellular Carcinoma

Jae Youn Cheong, M.D., Kwang-Hyub Han, M.D., Dong Kee Kim, Ph.D.*, Sang Hoon Ahn, M.D., Ki Jun Song, M.S.*, Yong Han Paik, M.D., Chang Hwan Choi, M.D., Hyun Woong Lee, M.D., Young Soo Park, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., and Young Myoung Moon, M.D.,

Department of Internal Medicine, Department of Biostatistics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aim: We identified risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC) through a nine-year follow-up study, ending last year, of 4,339 patients with chronic liver diseases. The aim of this study was to establish an individual prediction model according to risk factors for the development of HCC. **Methods:** We studied a total of 994 patients who had regular check-ups from January 1990 to December 1998. We analyzed the risk factors and established the individual prediction model to predict the risk rate for HCC using logistic regression analysis. We applied the model to patients who were enrolled over the next two years. **Results:** 90 (9.05%) out of 994 patients developed HCC during a mean of 33 months of follow-up. The risk index for individual patients was made by considering the relative risk level of statistically significant risk factors. From 1999 to 2000, 480 patients were newly enrolled and divided into three groups by their risk index and probability of HCC development. These patients were classified into a low risk group (less than 5% probability), an intermediate risk group (5% to 10% probability), and a high risk group (more than 10% probability). According to this classification, 1 of 191 patients in the low risk group (0.523%), 5 of 176 patients in the intermediate risk group (2.84%), and 21 of 113 patients in the high risk group (18.6%) were diagnosed with HCC. **Conclusion:** We confirmed the reliability of the newly established individual prediction model for the screening of HCC. This model may help screening programs to be done effectively by focusing on high risk groups for HCC. **(Korean J Hepatol 2001;7:449-458)**

Key Words: Neoplasm/Liver/Hepatocellular carcinoma, Risk factors, Screening, Individual Prediction Model

◇ 접수 2001년 7월 30일; 수정본 접수 2001년 10월 19일; 승인 2001년 11월 1일

◇ Abbreviations: ALT, alanine transferase; CH, chronic hepatitis; CHB, chronic hepatitis B; CHC, chronic hepatitis C; FP, alpha-fetoprotein; HCC, hepatocellular carcinoma; High Echo, High echogenicity of liver parenchyma in ultrasonography; LC, Liver cirrhosis.

◇ 책임저자: 한광협, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 내과학교실 (우) 120-140
Phone: 02) 361-5433; Fax: 02) 393-6884;E-mail: gihankhys@yonsei.yumc.ac.kr

※ 본 연구는 2001년도 춘계간학회에서 구연 발표되었음.
※ 본 연구는 1998년도 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원(주관연구책임자 한광협)으로 이루어진 것임.

서 론

간세포암종은 우리나라에서 높은 유병률과 사망률을 나타내는 예후가 나쁜 악성종양으로 진행된 상태에서 발견한 경우 대부분이 6개월이내에 사망하며 아직까지 수술에 의한 간암절제가 가장 효과적 치료법이나 대부분의 간세포암종 환자에서 수술적응에 해당되지 않고 있다.[1,2] 그러나 조기에 발견된 소 간세포암종 의 치료성적은 우수하여 정기적인 초음파검사 및 α-fetoprotein (αFP) 등의 선별검사를 이용한 조기 진단의 중요성이 강조되고 있다. 따라서 간세포암종의 고위험군에서 간세포암종의 조기진단을 위한 선별 검사는 간세포암종의 효과적인 치료와 생존기간의 향상을 위하여 매우 중요하다.[3,4]

한 등은 만성 간질환을 가진 4,339명의 추적 관찰을 통해 한국인에서 간세포암종 발생의 위험요인을 분석한바 있다.[5] 현재 우리나라에서도 정기적 검진을 권하여 시행하여 오고 있으나 이러한 검사법의 유용성을 충분한 대상을 토대로 확인한 바 없으며 대상과 각 대상에 따른 검사시기 등의 표준화가 이루어지지 않고 있다. 따라서 우리나라 간세포암종의 발생률과 발병인자, 우리나라 경제적 환경을 고려한 우리 현실에 맞는 정기검진의 선정이 필요하리라 생각된다.

저자 등은 간세포암종의 고위험군에서의 간세포암종 발생 위험인자에 따른 개인별 간세포암종 발생 예측모형을 수립하고, 간세포암종의 조기진단을 위한 이상적인 선별검사 방법을 수립하고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

1990년 1월부터 1998년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에 내원하여 간세포암종 발생 위험군으로 판단되어 2회 이상 정기적으로 복부 초음파검사를 포함한 검진을 받아온 4,339명의 환자중 임상 자료를 포함한 상세 자료가 있는 994명을 대상으로 1999년 12월까지 추적관찰하여 개인별 간세포암종 발생 예측모형을 수립하였고, 수립한 예측모형의 예측도를 판정하고 유용성 여부를 조사하고자 1999년과 2000년에 포함된 환자를 2001년 5월까지 추적관찰하여 예측모형을 적용시켜 보았다.

간세포암종 발생 위험군이란 만성 바이러스 간질환(B형 및 C형 간염)과 그 이외 만성 간질환자로서 이중 만성 B형 또는 C형 간염 환자란 6개월 이상 B형 간염 표면항원(HBsAg)양성 또는 항 C형 간염 항체(anti-HCV) 양성으로 간조직생검 또는 임상적으로 만성 간질환이 진단된 환자로 크게는 만성 간염 바이러스 보유자, 만성 간염, 간경변으로 분류하였으며, 만성 간염은 간침생검으로 확진되거나 추적기간동안 약물 복용력이나 다른 감염의 증거 없이 AST 혹은 ALT가 상승된 병력이 있는 경우로 정의하였고, 간경변은 조직학적으로 진단되었거나, 복강경 검사나 수술소견상 간표면의 대결절성 변화가 뚜렷하게 있는 경우, 상부소화관 내시경검사상 식도정맥류나 위정맥류가 관찰되는 경우, 복부 초음파검사상 간경변증에 합당한 소견이 있는 경우 중 어느 한가지 기준에 합당하면 간경변으로 진단하였다.[14]

대상환자는 상기질환으로 진단된 후 적어도 1년 이상 3-6개월 간격으로 혈청 αFP검사, 간기능 검사 및 복부 초음파검사를 정기적으로 받아온 환자로 하였다. 환자가 정기검진을 받기 시작한 시기에 만성 간질환 외에 다른 악성 종양이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

1990년 1월부터 1998년 12월까지 총 대상환자 994명과 이중 간세포암종으로 진단된 90명을 대상으로 간세포암종 발생에 영향을 줄 수 있는 요인으로 알려져 있는 간질환 및 나이, 성별, 음주력, 흡연력, 간암의 가족력, 인터페론 치료유무, 식이요법, 수혈, 약물복용 여부와 함께 복부 초음파검사나 혈청학적 검사 등을 본원에서 자체 개발한 data base system에 자료를 입력하고(그림 1), SAS

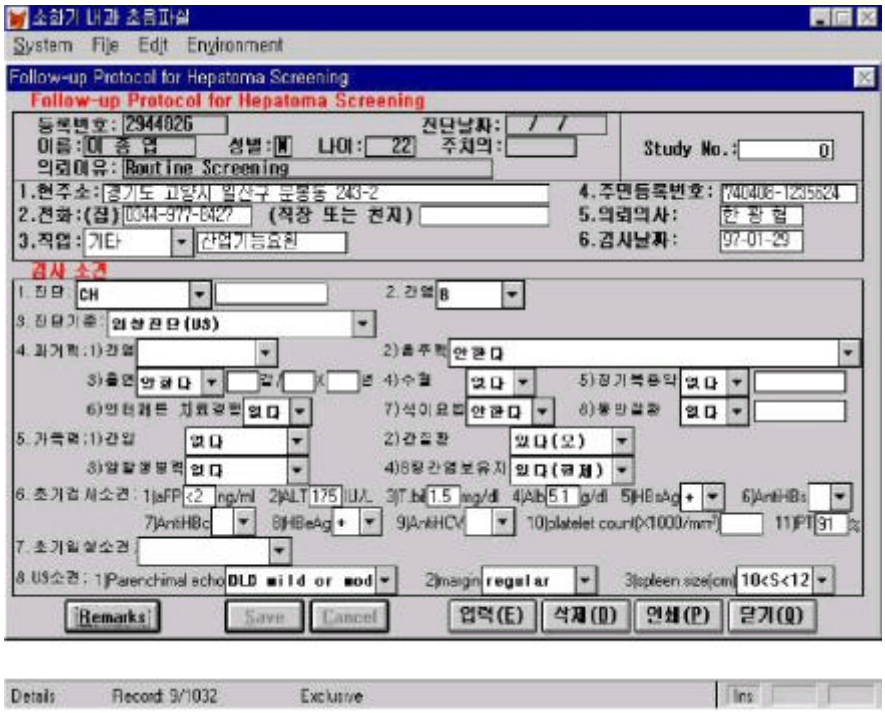

Figure 1. Our self-exploited data base system.

program 및 SPSS for Windows (version 8.0, SPSS Inc.)을 이용하여 분석하였고, 단변량분석시 간세포암종 발생에 영향을 주는 것으로 판명된 위험인자들의 상대적인 위험도를 고려하여 로지스틱 회귀분석을 통해 위험지수를 산출하는 공식을 수립하였다.

음주력은 5년 이상동안 매일 알코올 80 g 이상을 섭취한 자를 상습적 음주자로 간주하였고 흡연력은 양에는 상관없이 1년 이상동안 현재까지 매일 흡연을 하였을 경우로, 식이요법 및 약물복용 여부는 간에 영향을 줄 수 있는 식품이나 약물을 규칙적으로 복용한 적이 있는 경우로 정의하였다. 복부초음파검사상 간실질 에코(echo)유형은 경도(mild), 중등도(moderate), 고도(severe)이상으로 나누고 간실질의 에코 정도에 따라 정상에 가까우나 약간의 조대(coarse)만 있는 경우를 경도이상, 심하게 조대하고 불균일하여 정상적인 간실질의 에코 형태를 관찰할 수 없는 경우를 고도이상, 두 유형의 중간에 해당되는 경우를 중등도이상으로 정의하였다.

통계적 방법으로 correlation, linear regression, Cox proportional hazard regression model, 로지스틱 회귀분석이 이용되었다. p값은 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 간세포암종 발생의 위험요인 분석

1990년 1월부터 1998년 12월까지의 대상환자 994명 중 90명(9.05%)이 간세포암종으로 진단되었고 남자 683명, 여자 311명으로 평균 연령은 각각 48세, 54세이고 남녀비는 2.2:1이었다. 평균 추적관찰기간은 33개월이고 연간 간세포암종 발견율은 1.01%이었다.

단변량 분석 시 간세포암종 발생에 영향을 미쳤던 요인들로 간경변, 만성 간염, B형 또는 C형 감염, 남성, 40세 이상, 상습적 음주자, 혈청 FP 20 IU/mL 이상, ALT 수치 정상범위이상 상승, 복부초음파검사상 간실질 에코유형의 고도이상이었다(표 1).

단변량 분석 시 위험요인으로 판명된 인자들만

Table 1. Significant Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma

Factors	Univariate	Multivariate	
	p-value	OR (95%CI)	*p*-value
Status of disease			
Liver cirrhosis (n=335)	0.000**	5.6 (2.51-14.03)	0.000**
Chronic hepatitis (n=540)	0.001**	2.1 (1.24-6.80)	0.049*
Carrier (n=119)		1.0	
Type of hepatitis			
HCV (n=121)	0.000**	3.5 (1.33-6.20)	0.016*
HBV (n=781)	0.001**	2.2 (1.00-3.55)	0.089
NonBNonC (n=92)		1.0	
Age (years)			
> 40 (n=798)	0.000**	3.7 (1.70-4.76)	0.014*
≤ 40 (n=742)		1.0	
Liver parenchymal echogenic pattern			
Severe (n=247)	0.001**	1.8 (0.95-2.65)	0.073
Normal/Mild (n=747)		1.0	
Initial ALT level at enrollment			
> 40 IU/L (n=552)	0.003**	1.3 (0.99-2.37)	0.261
≤ 40 IU/L (n=442)		1.0	
Initial serum αFP level at enrollment			
> 20 ng/mL (n=191)	0.001**	2.3 (0.92-2.42)	0.001**
≤ 20 ng/mL (n=803)		1.0	
Drinking			
Heavy (n=149)	0.005**	1.8 (0.83-2.40)	0.073
Non/Social (n=543)		1.0	
Unknown history (n=302)		1.2 (0.57-2.14)	
Sex			
Male (n=683)	0.012*	1.4 (0.71-1.68)	0.686
Female (n=311)		1.0	

*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

을 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과, 간경변 (p=0.000), 만성 간염(p=0.049), C형 감염(p=0.016), 40세 이상의 연령(p=0.014), 혈청 FP 20 IU/mL 이상(p=0.001)에서 간세포암종 발생 위험이 상대적으로 유의하게 높은 것으로 판명되었다. 간경변의 경우는 상대적 위험도가 5.6배로 가장 높았으며 C형 간염인 경우 3.5배, 40세 이상인 경우 3.7배였다 (표 1).

2. 간세포암종 발생의 위험지수와 유용성

본 연구에서 단변량분석상 통계적으로 의미있었던 위험요인들은 기존에 알려져 있었던 위험인자

Table 2. All Possible Probability and Risk (Total 576 conditions)

Man	Age	CHB	CHC	CH	LC	High Echo	αFP	Heavy alcohol	Unknown alcohol	ALT	Probability(%)	Risk
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.19	1.00
0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0.24	1.26
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.25	1.32
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.26	1.37
						⇩						
1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	61.10	321.58
0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	62.56	329.26
1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	62.96	331.37
1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	69.28	364.63

CHB, chronic hepatitis B; CHC, chronic hepatitis C; CH, chronic hepatitis; LC, Liver cirrhosis; High Echo, High echogenicity of liver parenchyma in ultrasonography.

Table 3. Application of Individual Prediction Model in Newly Developed HCC Patients

	Probability (%)	Risk
Range	2.06 41.97	10.84 210.05
Mean	13.98±8.22	73.59±43.28

가 포함되어있고, 다변량분석과정에서 이러한 변수들간의 교호작용(interaction)으로 다변량분석상 의미없는 변수로 누락된 점을 고려하여, 단변량분석에서 의미 있었던 위험요인들을 포함시켜 위험지수(Risk Index) 및 간세포암종 발생확률(probability for development for hepatocellular carcinoma)을 산출하여 이를 토대로 의학통계학과에서 산출 공식을 세웠다. 이 경우 여러 위험요인들이 중복되었을 때 간세포암종 발생의 위험이 현저히 증가하는 것을 보여주었다.

위험지수를 산출하는 공식은 로지스틱 회귀분석을 이용하여 결측치를 재점검한 994명을 대상으로 개발하였고, 간세포암종 발생확률을 산출하는 공식은 위험지수를 이용한 산술식으로 계산되며, 공식은 다음과 같다.

Risk Index (RI) for HCC = e^A

< 단, A = -6.2543+(1.7219×**간경변**)+(0.7339×**만성 간염**)+(1.2631×**C형 감염**)+(0.7754×**B형 감염**)+(1.3145×**연령(40세 이상)**)+(0.3×**남성**)+(0.8257×αFP(20 IU/mL**이상**))+(0.2830×ALT (40 IU/L**이상**))+(0.5840×**상습적 음주자**)+(0.2221×**미확인 음주력**) > Probability for HCC = Risk Index/ (1+Risk Index)

각 위험요인의 변수에 해당사항이 있으면 1, 없으면 0을 대입하고 모든 위험요인들이 0일때에 비해 위험도의 증가비율을 계산하여 결과를 구할 수 있었다. 위에서 수립한 간세포암종 발생예측모형을 이용하면 간세포암종 발생의 위험인자가 전혀 없는 경우에서 가장 많은 위험인자를 가지는 경우까지 총 576개의 가능한 경우의 수가 있고, 위험인자가 전혀없는 경우 간세포암종 발생확률은 0.19%에 불과하고 이때의 위험지수를 1로 볼 때, 가장 많은 위험인자를 가지는 경우는 간세포암종 발생확률이 69.28%, 위험지수는 364로 위험인자가 전혀 없는 경우에 비해 364배의 높은 간세포암종 발생확률을 가지게 된다(표 2).

1999년 1월부터 2000년 12월까지 새로이 추가된 480명의 환자중 27명(5.62%)에서 간세포암종이 발생하였고, 간세포암종 발생 예측모형에 따르면 간암 발생군은 최초 내원 시 평균 13.98%의 간 간세포암종 발생확률을 가졌고, 위험인자가 전혀 없는 군에 비해 간세포암종 발생위험이 평균 73.59배 높았던 것으로 나타났다(표 3).

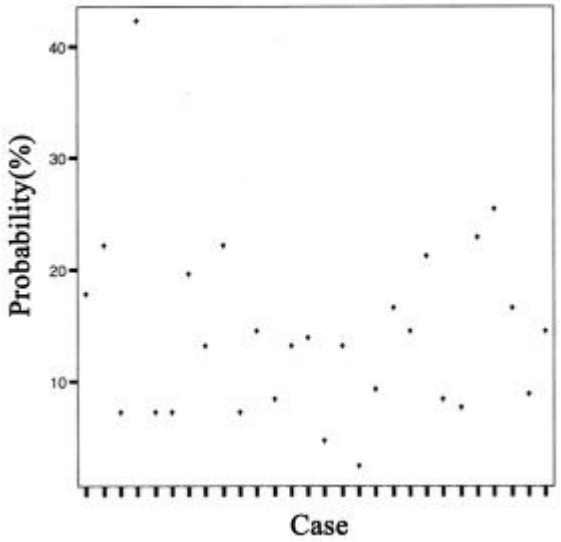

Figure 2. Predicted probability in newly developed HCC patients by individual prediction model.

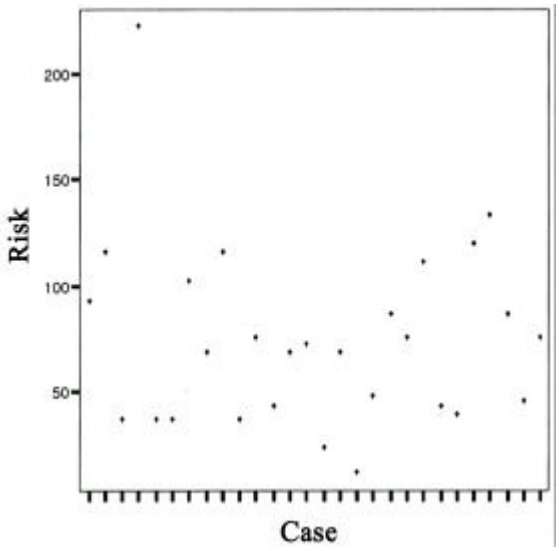

Figure 3. Predicted risk in newly developed HCC patients by individual prediction model.

Table 4. Classification of Risk Groups According to Probability of HCC development

	Low risk group	Intermediate risk group	High risk group
Probability	$P \leq 5\%$	$5\% < P \leq 10\%$	$P \geq 10\%$
Total patients	191	176	113
HCC patients(%)	1 (0.523%)	5 (2.84%)	21 (18.6%)

동기간 동안 간세포암종이 발생한 27명의 환자의 간세포암종 발생확률과 위험지수를 도식화해보면, 대부분의 환자들이 8% 이상의 간세포암종 발생확률을 가지고, 위험인자가 없는 군에 비해 40배 이상의 간세포암종 발생위험을 가졌던 것을 알 수 있었다(그림 2,3).

2. 간세포암종 발생의 위험군의 분류

1999년 및 2000년에 새로이 추가된 480명의 환자들의 간세포암종 발생확률의 분포를 고려하여 임의적으로 여러 기준에 따라 나누어본 결과 고위험군(간세포암종 발생확률 10% 이상), 중간 위험군(간세포암종 발생확률 5-10%), 저위험군(간세포암종 발생확률 5%미만)으로 분류하였을때(표 4), 저위험군 191명, 중간위험군 176명, 고위험군 113명으로 나뉘어졌고, 이중 간암은 저위험군의 경우 1명(0.523%), 중간위험군 5명(2.84%), 고위험군 21명(18.6%)에서 발생하여(표 4), 이 기준에 따를 때 저위험군의 경우 간세포암종 발생확률이 극히 낮은 반면 고위험군의 경우 상당히 높게 나타남으로써 간세포암종 발생 위험군을 계층화할 수 있었다.

고 찰

간세포암종은 국내에서 흔한 암중의 하나이고, 특히 남자의 주 사망원인으로 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있으나 조기에 간세포암종을 진단하여 수술적 치료를 할 경우 장기 예후가 좋은 것으로 보고되고 있으며,[1] 더욱이 최근 비수술적 치료법이 발달하면서 수술 불가능한 환자에 대한 치료 성적도 매우 향상되었다.[6-8]

간세포암종 발생의 위험인자는 지역적 분포에

따라 상이한 것으로 알려져 있다. 간세포암종의 조기진단을 위한 선별검사의 유용성 및 비용효과(cost-effectiveness)는 지역에 따라 다르며, 이는 간세포암종의 유병률이나 발생 원인이 다름에 기인한다.[5,9,10]

우리나라에서 B형 간염이 대부분의 만성 간질환의 원인이 되고 만성 간질환을 앓는 경우 간세포암종 발생의 위험이 높으며 간경변으로 진행되었을 경우 간세포암종 발생의 위험이 높다는 것은 이미 알려져 있다.[11-15] 또한 최근의 국내 보고에 따르면 anti-HCV 양성인 환자 중에서 B형 간염 바이러스의 중복 감염이 간세포암종의 발생 위험을 증가시키고 발생 연령을 앞당긴다고 보고하였다.[16]

만성 간염환자를 대상으로 분석한 결과, C형 간염이 B형 간염에서보다 간세포암종 발생률이 높다고 보고되고 있다.[17,18] 이는 본 연구에서도 같은 결과를 보여주었다. 더욱이 C형 간염의 형태에 있어서도 각 나라간의 차이가 보고되어[19,20] 간세포암종 발생에 미치는 영향도 다른 것으로 나타났다.[21,22] 한 등[5]의 연구에 따르면 간세포암종 발생 위험요인을 분석한 결과, 간경변으로 진행 시, B 또는 C형 간염으로 40세 이상의 남성, 상습적 음주자, 혈청 αFP가 20 ng/mL 이상인 환자에서 상대적으로 간세포암종 발생이 높은 점으로 이러한 대상자에서 선별검사의 적극적 권유가 필요하나 30세 미만의 남성 또는 40세 미만의 여성이거나 B 또는 C형 간염과 관련이 없는 50세 미만의 환자, 지방간 환자에서는 간암이 발생하지 않음을 보였다. 특히 간경변, 만성 간염, B형 또는 C형 간염, 40세 이상의 연령에서는 단독적으로 간세포암종 발생에 영향을 주며 여러 위험요인들이 복합되었을 때에 간세포암종 발생의 위험이 더욱더 증가함을 보였다. 따라서 간염 바이러스 뿐만 아니라 이의 형태까지도 고려하여 우리나라에 맞는 간세포암종 발생 위험요인에 대한 분석이 계속적으로 이루어져야 될 것으로 생각된다.

최근 일부 보고에서는 간세포암종 발생 위험요인들이 많을수록 진행된 형태의 간세포암종으로 나타나는 경우가 많음을 보여주어[23] 많은 위험요인들이 간세포암종 발생 뿐만 아니라 빠른 진행에도 관여하는지에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

간세포암종 발생의 고위험군인 만성 간질환 환자에서 간세포암종 조기진단을 위한 선별검사로 정기적인 복부 초음파검사 및 FP 검사가 보편화되고 있는 추세이다. 한 등[5]의 연구 결과에 따르면 간세포암종 발생 고위험군에서 6개월간격의 초음파검사와 혈청 αFP 선별검사가 간세포암종 조기진단에 유용하였고, 선별검사의 유용성을 확인하는 중요한 평가항목으로 선별검사를 받은 환자군이 간세포암종의 조기진단의 성적이 높고 발견당시에 종양의 장경이 작을수록 생존율이 높은 것을 확인하였다.

그러나 30세 미만의 남성, 40세 미만의 여성이거나 B형 또는 C형 간염과 관련이 없는 50세 미만의 환자, 지방간 환자에서는 본 연구에서 간세포암종이 발생되지 않아 선별검사의 계속적 적용에 대한 재고가 필요할 것으로 생각되며, 외국 문헌에서는 선별검사를 간세포암종 발생 위험이 높은 간경변 환자에 국한하거나 만성 간염의 경우 40세 이상에 국한하여 시행을 권장하는 경우가 많았다.[4,9]

지금까지의 보고는 대부분 간세포암종 고위험군에 대한 지속적 선별검사의 대상자군이 소수에 불과하고, 대부분 간경변을 주 선별검사 대상자로 포함하였으며 연간 간세포암종 발견율이 약 0.8%-5.8%로 다양하다. 또한 임상질환을 갖고 있지 않은 HBsAg양성인 대상자를 위주로 실시한 선별검사에서는 간세포암종 발견율이 0.23-1%로 보다 낮게 보고 되었다. 안 등[24]의 연구에서는 9년 동안 간세포암종 발생 위험군으로 판단되어 정기적으로 복부 초음파검사를 포함한 검진을 받아온 2,020명을 대상으로 간세포암종 발생의 위험요인을 분석한 바 있으며, 본 연구에서는 이중 위험요인에 해당하는 임상자료가 충분히 수집 가능한 994명의 환자를 대상으로 한 전향적 연구를 통해 통계적으로 의미있었던 위험인자들의 상대적인 위험도를 고려하여, 로지스틱 회귀분석을 통해 위험지수를 산출하였고, 이에 따라 위험인자가 전혀 없는 군에 비한 상대적 위험도의 증가비율을 알 수 있었고, 간세포

암종 발생확률을 예측할 수 있었다. 임상에서 흔히 접할 수 있는 예를 통해 살펴보면, B형 간염 바이러스 보유자인 38세 여자의 경우 위험인자가 없는 경우보다 간세포암종 발생위험이 2.2배이고, 간세포암종 발생확률이 0.42%에 그치는데 반하여, 혈청 αFP이 42 ng/mL이고 B형 간염에 의한 간경변인 53세 남자의 경우 음주력이 없더라도 위험인자가 없는 경우보다 간세포암종 발생위험이 132배이고 간세포암종 발생확률이 25%에 이르는 것을 예측할 수 있었다.

본 연구에서 1999년과 2000년에 새로이 추적관찰한 480명의 환자 중 간세포암종이 발생한 27예를 살펴볼 때 본 연구에서 수립한 예측모형에 따르면 이들은 이미 최초 내원 당시 대부분이 8% 이상의 간세포암종 발생확률을 가졌던 환자들이었고, 위험인자가 없는 군에 비해 40배 이상의 상대적 위험도를 가졌던 군이었다. 이는 선별검사의 시작부터 이미 간세포암종 발생확률이 높은 군에서는 실제로 간세포암종 발생이 높음을 확인시켜 주었고, 이러한 경우에는 좀더 적극적인 선별검사의 시행을 고려해야 함을 보이는 것이다.

간세포암종 조기진단을 위한 선별검사가 간세포암종 환자의 생존율을 향상시키는지에 대한 확실한 결론이 맺어지지 못한 현재 모든 간세포암종 위험군 환자에게 일률적인 선별검사를 시행하는 것은 선별검사의 효용성 및 비용효과 면에서 고려의 대상이 된다. 최근의 한 국내 보고도 정기적인 초음파 및 αFP 선별검사를 시행하여 간세포암종의 조기 진단율 및 생존율을 유의하게 향상시켰고, 비용효과적인 면을 고려하여 6개월의 추적간격을 권유하였다.[25]

Sarasin 등[26]은 Child A 간경변 환자를 대상으로 소 간세포암종 발견을 위한 선별검사에 대한 비용효과에 대한 보고에서 무증상의 소 간세포암종을 찾기 위해 6개월 간격으로 초음파검사 및 αFP 검사를 시행한 결과, 모든 대상환자에서 이러한 선별검사를 하는 것은 생존 연장을 기대하기 힘들었으며 비용효과면에서도 비경제적임을 보였고, 4개월마다 정기적인 검진을 시행할 경우 약 3주간의 생존기간의 연장을 기대할 수 있으나 비용은 20%가 증가함을 보였다. 따라서 이들은 환자의 나이 및 질병상태에 따른 간암발생률, 수술 후 생존가능성 등을 고려하여 치밀하게 선택된 환자군에서만 생존기간의 연장 및 비용효과면에서의 효용성을 기대할 수 있다고 보고하였다.

본 연구에서는 간세포암종 발생 위험지수와 간세포암종 발생확률에 따른 분포를 고려하여 여러 가지 기준에 따라 나누어본 결과 예측에 적절하다고 판단된 기준으로 상대적 위험도에 의해 계층화된 3단계 군(고위험군, 중간위험군, 저위험군)을 정하여 2년간의 환자를 대상으로 이들 각각의 군에서 간세포암종 발생을 조사한 결과 고위험군에서는 18.6%, 중간위험군 2.84%, 저위험군 0.523%의 발생률을 보여 저자 등이 수립한 개인별 간세포암종 예측모형에 따른 위험군의 분류의 효용성을 확인하였다.

이상의 결과로, 간세포암종 발생 위험요인의 분석을 통해 수립한 개인별 간세포암종 발생 예측모형에 따라 간세포암종의 위험군을 계층화하여 고위험군에서는 선별검사의 시행간격을 줄이고 좀더 세밀한 추적관찰이 요구되지만, 저위험군에서는 현재까지 일률적으로 시행되어졌던 선별검사 방법의 계속적 적용에 대한 재고가 필요하리라 생각된다.

본 연구결과를 토대로 개인별 맞춤형 간세포암종 발생 예측모형에 따라 계층화된 간세포암종 발생 위험군을 대상으로 조기진단을 위한 선별검사의 대상자 선정의 재조정을 통하여 효율적 관리가 가능할 수 있게 되어 우리나라 현실에 맞는 간세포암종 조기검진의 차별적용을 통해 보다 효과있고 경제적인 선별검사 방법의 수립으로 범 국민적 간세포암종 관리에 도움을 줄 것으로 기대된다.

요 약

배경과 목적 : 현재까지 알려진 간세포암종 발생 위험요인은 여러 가지가 있으나 우리나라의 경우 간경변증이나 B형 또는 C형 간염 같은 특정 요인을 가진 경우에 간세포암종 조기 진단을 위한 선

별검사가 일원화되어 시행되어지고 있다. 저자 등은 한국인에서의 간세포암종 발생의 위험요인 분석을 통해 간세포암종 발생의 위험도 산출을 위한 개인별 맞춤형 간암 발생 예측모형을 개발하고자 하였다. **대상과 방법 :** 1990년 1월부터 1998년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에 내원한 환자 중 간세포암종 발생 위험군으로 판단되어 정기적으로 복부 초음파 검사를 포함한 검진을 시행한 994명과 이 중 간세포암종으로 진단된 90명을 대상으로 본원에서 자체 개발한 data base system을 이용하여 자료를 입력하고, 간세포암종 발생 위험요인을 분석하여 간세포암종 발생의 위험도 예측을 위한 통계학적 모형을 산출하였고, 1999년과 2000년도에 새로이 추적관찰한 환자를 대상으로 예측모형을 적용시켜 보았다. **결과 :** 1) 전체 대상환자 994명 중 90명이 간세포암종으로 진단되었고, 남자 683명, 여자 311명으로 평균연령은 50.2세이고 남녀비는 2.19:1이었다. 2) 단변량 분석 시 간암발생에 영향을 미쳤던 요인들은 간경변, 만성 간염, B형 또는 C형 간염, 남성, 40세 이상의 연령, 상습적 음주자, 혈청 AFP 20 IU/mL 이상, ALT 수치 정상범위이상 상승, 초음파 검사상 간실질 에코유형의 고도 이상이었다. 3) 대상환자 994명을 로지스틱 회귀 분석으로 결측치를 모두 재점검하여 얻은 간세포암종 발생의 위험도 산출을 위한 통계학적 예측 모형은 다음과 같다. Odds ratio = exp (-6.2543+0.7339×만성 간염+1.7219×간경변+0.7754×B형 간염+1.2631×C형 간염+0.2830×ALT (40 IU/L 이상)+0.8257×AFP(20 IU/L 이상)+1.3145×연령(40세 이상)+0.3×남성+0.5840×상습적 음주자+0.2221×미확인 음주력 4) 단변량 분석상 의미가 있었던 위험인자들을 조합하여 총 576개의 경우를 산정했을때 예측 모형에 따라 간세포암종이 발생할 odds ratio는 최소 0.0019, 최대 3.069의 값을 나타냈으며, 간세포암종 발생 확률은 위험인자가 전혀 없는 경우에 0.19%, 모든 위험 인자를 가진 경우 69.28%였고, 위험인자가 전혀 없는 경우에 비해 모든 위험인자를 가진 경우 간세포암종 발생 위험이 364배가 높았다. 5) 이상의 결과를 토대로 간세포암종 발생의 확률을 토대로 저위험군, 위험군, 고위험군으로 분류하여 간세포암종 발생 위험군을 계층화하였다. **결론 :** 간세포암종 발생의 위험군에서 개개인이 가진 간세포암종 발생의 위험인자에 따라 개별화된 맞춤형 간세포암종 발생 예측 모형을 수립함으로써, 우리나라 현실에 맞는 간세포암종 조기 검진 선별검사의 차별 적용에 의한 비용 절감을 유도하여 효율적인 선별검사가 필요하리라 생각된다.

색인단어 : 신생물/간/간세포암종, 위험인자, 개인별 예측모형

참 고 문 헌

1. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 1985;56:918-928.
2. Lau WY, Leow CK, Li AK. Hepatocellular carcinoma [Review]. Br J Hosp Med 1997;57:101-104.
3. Haydon GH, Hayes PC. Screening for hepatocellular carcinoma[Review]. Eur J Gastroenterol & Hepatol 1996;8:856-860.
4. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. Cancer 1996;78:977-985.
5. 한광협, 안상훈, 김동기 등. 간암 고위험군의 조기진단을 위한 선별검사 방안 수립 및 효과 평가 연구. 대한암학회지 2000;32:1084-1092.
6. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsaka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology 1983;48:397-401.
7. Shiina S, Tagawa K, Umuma T, et al. Intrahepatic chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 1988;61:1983-1987.
8. 송건훈, 한광협, 문영명 등. 간동맥 조영술을 시행한 장경 5 cm 이하의 간암 환자에서 치료방법, 간기능에 따른 치료성적. 대한간학회지 1996;2:186-197.
9. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. Hepatology 1995;22:432-438.
10. 신현승, 한광협, 박상진 등. 원발성 간암환자의 간염바이러스 감염양상 및 임상상. 대한내과학회지 1994;46:467-476.
11. 이효석, 류지곤, 정숙향, 김정룡. 우리나라 간경변증 환자에서 원발성 간암 발생률 및 이에 영향을 미치는 인자들에 관한 전향적 연구. 대한소화기병학회지 1993;25:116-122.
12. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus (a prospecitive study of 22,707 men in Taiwan). Lancet 1981;2:1129-1133.

13. Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, Chu CM. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis(a prospective study). Liver 1989;9:235-241.
14. **이광재, 한광협, 전재윤 등. 장기간의 추적관찰에 따른 만성 B형 간염의 자연경과. 대한소화기학회지** 1997;29:343-351.
15. **한광협, 문희용, 김범수 등. 원발성 간암환자의 간염 바이러스 감염유형에 따른 임상양상 및 예후. 대한내과학회지** 2001;60:22-31.
16. **홍현주, 곽진영, 이영우 등.** Hepatitis C Virus **감염 환자에서** Hepatitis B Virus **중복 감염이 간세포암 발생에 미치는 영향. 대한소화기학회지** 2000;35:82-92.
17. Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. Hepatology 1995;21:650-655.
18. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 1993;328:1797-1801.
19. Takeuchi K, Boonmar S, Kubo Y, et al. Hepatitis C viral cDNA clones isolated from a healthy carrier donor implicated in post-transfusion non-A, non-B hepatitis. Gene 1990;91:287-291.
20. Takeuchi K, Kubo Y, Boonmar S, et al. Nucleotide sequence of core and envelope genes of the hepatitis C virus genome derived directly from human healthy carriers. Nucleic Acids Res 1990;18:4626.
21. Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses : implications for diagnosis, development and control of viral disease. Hepatology 1991;14:381-388.
22. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis, N Engl J Med 1991;325:675-680.
23. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. Hepatology 1999;29:1704-1707.
24. **안상훈, 한광협, 윤영훈 등. 한국인에서 간암발생의 위험요인 분석. 대한내과학회지** 2001;60:123-130.
25. **이정환, 엄순호, 류호상 등. 간세포암 선별검사로서 정기적인 초음파 및** α-fetoprotein **검사의 유용성. 대한소화기학회지** 2000;36:81-92.
26. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. Am J Med 1996;101:422-434.